



TITLE:

ラットの前立腺および精囊におよぼすgestonorone caproateの影響

AUTHOR(S):

---

CITATION:

ラットの前立腺および精囊におよぼすgestonorone caproateの影響. 泌尿器科紀要 1970, 16(9): 429-437

ISSUE DATE:

1970-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121170>

RIGHT:

# ラットの前立腺および精囊におよぼす gestonorone caproate の影響

シェーリングA.G. 中央研究所 (西ベルリン)

J. D. Hahn

## EFFECTS OF GESTONORONE CAPROATE ON PROSTATE AND SEMINAL VESICLES OF THE RAT

J. D. HAHN

*From the Main Laboratory, Schering AG, Berlin-West*

The effect of long acting gestonorone caproate on the accessory sex glands and on the function, morphology and enzyme histochemistry of the testicle as well as on the libido of adult male rats were investigated. The weight of the prostate and seminal vesicles following treatment for 6 and 15 weeks was reduced approximately 40-70 %, whereas the weight and the histological and histochemical appearance of the testicles remained unchanged as compared to the controls. An effect on the libido was not observed.

A five-week treatment of hypophysectomized male rats supplemented with human chorionic gonadotropic hormone resulted in a reduction in weight of prostate and seminal vesicles of approximately 30 % compared to hypophysectomized control animals supplemented with human chorionic gonadotropic hormone.

From these experiments, it is assumed that gestonorone caproate has a direct effect on prostate and seminal vesicles independent of the pituitary gland. The basic mechanism of this effect is unknown at present.

Flocks<sup>1)</sup>によると60才以上の男子の約65%が前立腺腫であるという。そのうち多くの患者では高令、あるいは他の合併症により外科療法をおこないえない。このような患者では保存療法が必要で、現在まで多くはエストロゲン療法が、また一部ではアンドロゲン療法がおこなわれてきた。エストロゲン療法ではしばしば好成績がえられるが gynecomastia などの副作用のため、多くの患者に実施しえない。さらにエストロゲンは高令者の前立腺の線維筋性基質に刺激作用をおよぼす可能性も論じられてきたところである<sup>4,5)</sup>。

アンドロゲン療法では治療上好ましい LH 分泌抑制のほか、ある程度アンドロゲンを代償することになる。Lasnitzki の臓器培養による研究<sup>4)</sup>に基づき前立腺の病因を考察すると、アンドロゲン代償は好まし

くないとみなさねばならない。これら研究によると、アンドロゲンに対する前立腺組織の感受性は年令とともに増大する。すなわち若年組織においては構造を維持するに必要なアンドロゲン量でも、高令者の前立腺では肥大をもたらすにじゅうぶんと考えられる。さらにアンドロゲン療法により潜伏性前立腺癌が刺激される可能性がある。

Geller とその協力者<sup>3)</sup>がプロゲステロンカプロアトについて報告した好成績に刺激されてわれわれは一群のプロゲステロン (progesterone, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone-caproate および gestonorone caproate) について動物実験をおこない、付属性腺、睾丸の機能、形態、組織化学および性欲におよぼす影響を検討した。これら3種の progestogens のうち、gestonorone caproate (Fig. 1) が治療用として最も

興味のあることが判明したので、ここでは同ホルモンを中心として報告する。

### 実験方法

Sprague-Dawley 系成熟雄ラットを1群10匹とし、3群につき gestonorone caproate, progesterone, 17 $\alpha$ -hydroxy-progesterone caproate のいずれかを毎日 30 mg ずつ6週間皮下投与した。動物はその後屠殺して、精囊、前立腺、および睾丸の重量を測定した。睾丸については組織学的検査もおこない、各睾丸では精細管50本につきその直径を測定した。投与最終日に雌ラットに対する性行動を観察した。テスト時間8分における各動物の交尾回数を記録し、それらにつき目

的が完全に果たされたかどうかをチェックした。

さらに別の実験では成熟雄ラット14匹に gestonorone caproate 毎日 10 mg ずつ15週間投与した。それらとほぼ同じ体重の雄ラット14匹を対照とした。

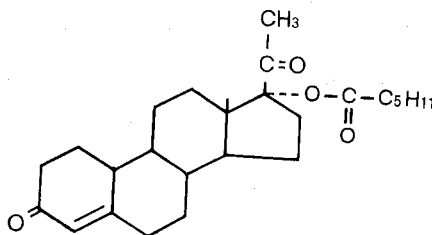


Fig. 1

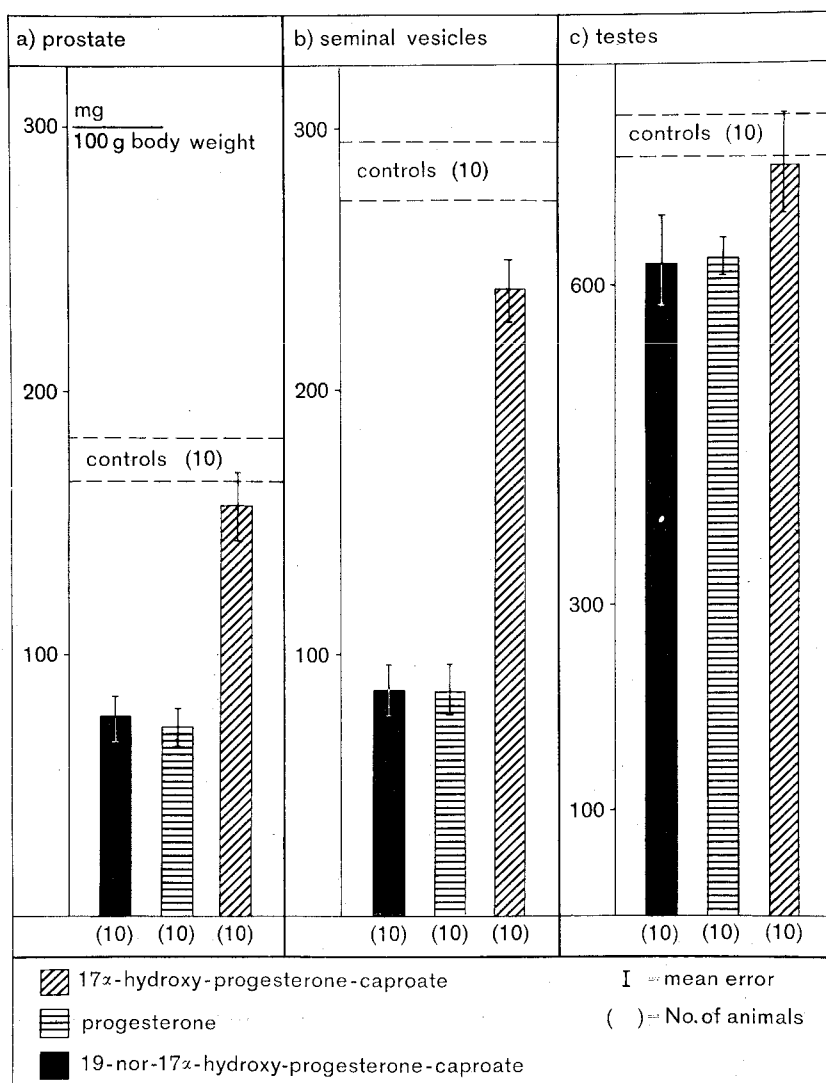


Fig. 2

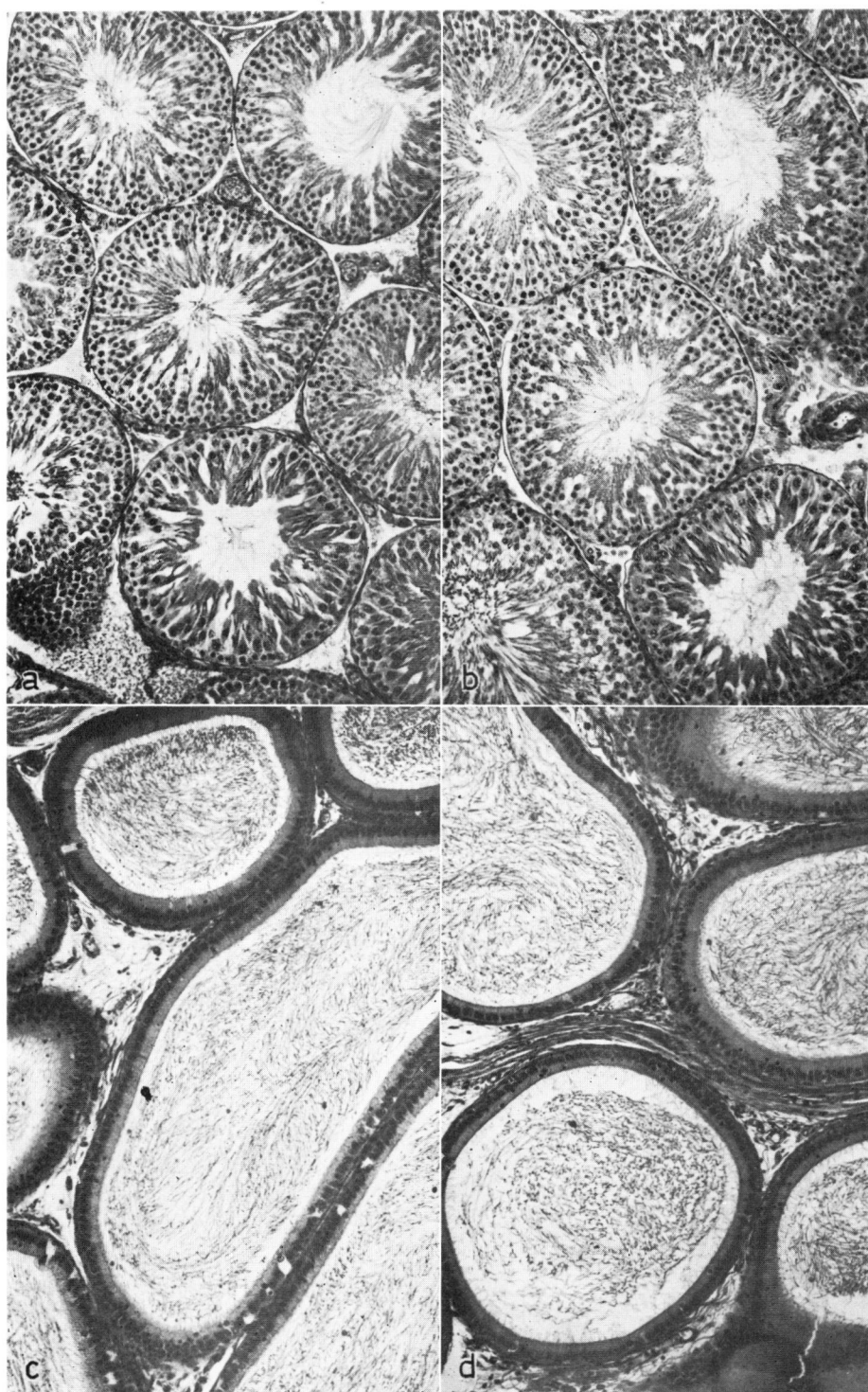


Fig. 3 a-d

最初の10週の間、発情雌ラットを使って、通常の交尾試験により性行動を観察した。

5分間における交尾回数を記録し、行為の完全性、すなわち挿入およびとりわけ交尾後雄が自分の性器をなめる点をチェックした。

試験は30分間の休止期間を置いて繰り返した。15週後動物は屠殺して、前立腺、精囊、睪丸の重量を測定した。睪丸は組織学的検索をおこなった。酵素として indoxylesterase, hydroxy-butyric dehydrogenase および steroid 3 $\beta$ -ol-dehydrogenase を調製した。

## 成績

gestonorone caproate, progesterone, または 17-hydroxy-progesterone caproate 投与6週後に付属性腺および睪丸の重量を測定し、対照群と比較したものを Fig. 2 に示す。臓器重量を縦座標にとり mg で示す。水平な点線は非投与群における測定値とその平均誤差を示す。progesterone と gestonorone caproate の投与では付属性腺に実質的な萎縮が見られ、非投与対照群に比し50~70%低い。いっぽう、17 $\alpha$ -hydroxy-progesterone caproate 投与では前立腺と精囊の重量にごくわずかの影響が認められたにすぎない。睪丸重量が投与中ごくわずかに減少しただけである。

睪丸精細管の直径には投与による影響はまったく見られず、また組織学的検索でも Fig. 3a~b に示すごとく、退行性変化は見られなかった。Leydig 細胞は正常で、精子形成にも影響はなかった。副睪丸道には常に多数の精子が認められた。副睪丸上皮には退行性変化はまったく認められなかった (Fig. 3c~d)。

gestonorone caproate 投与中の性欲について見ると、実験動物はすべて発情雌ラットに刺激されて、8分間で平均4 $\frac{1}{2}$ 回交尾を試み、そのうち4/5が完全に果された。この所見は対照群のものとまったく同じであり、したがって gestonorone caproate 6週間投与は性欲に対してほとんど、あるいはまったく影響をおよぼさなかった。

投与期間を15週間延長した実験でも、gestonorone caproate による性欲の著明な減退を認めなかった。雄ラットを発情雌ラットと5分間ずつ2回にわたって同居させたテストを10回おこなったが、その結果対照雄動物14匹では1回のテストにつき平均交尾回数10.9回 (=100%) であった。いっぽう、投与群14匹ではテスト1回での平均回数は8.9で、すなわち対照群の81%であった。しかし交尾試験ではかなりのばらつきがあることを考えると、交尾回数の19%減というのは、性欲の有意な減退とは考えられない。

gestonorone caproate 15週投与後の精囊、前立腺、睪丸の重量を Fig. 4 に示す。図から明らかなごとく、この長期間投与の数値は6週投与後のものとおおむね一致する。15週投与後の睪丸に退行性変化は見られず、その状態も6週投与後のものと一致している。

睪丸の種々の酵素につき組織化学的に検索したところ、gestonorone caproate は酵素の強度と分布パターンのいずれにも、影響をおよぼさなかった。Fig. 5~7 は15週投与後の indoxyl-esterase,  $\alpha$ -glycerophosphate-dehydrogenase および steroid-3 $\beta$ -ol-dehydrogenase の組織化学像を示すものである。比較

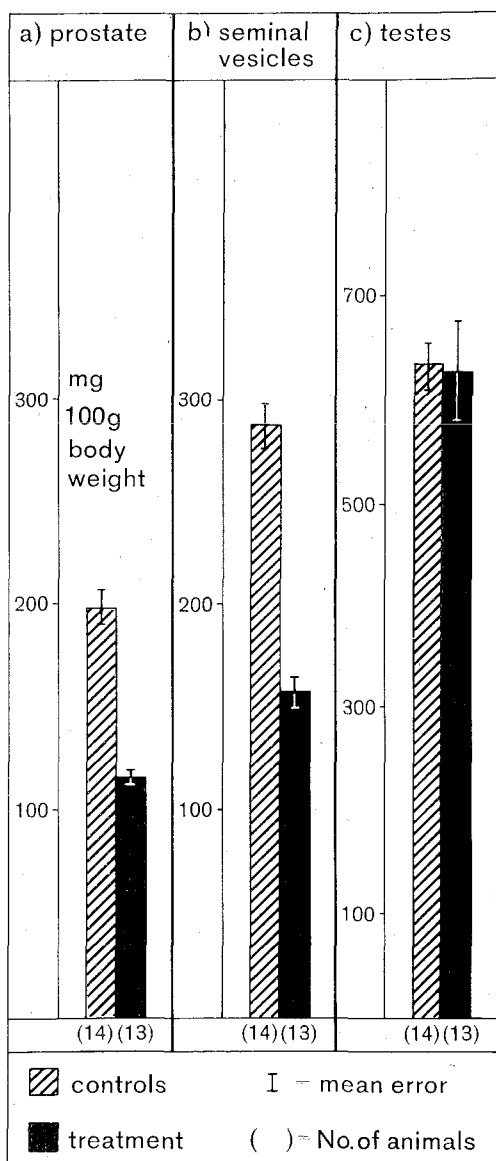


Fig. 4

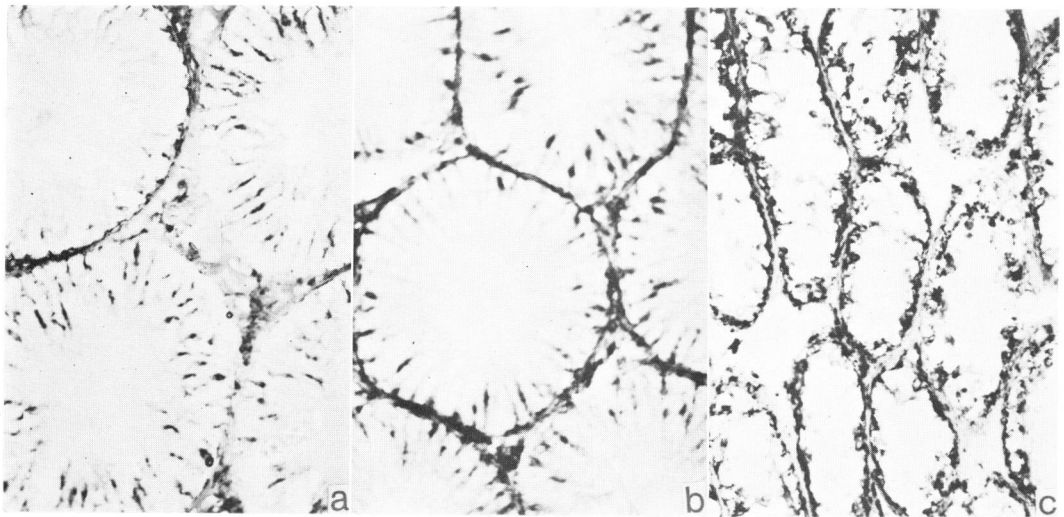


Fig. 5 a-c

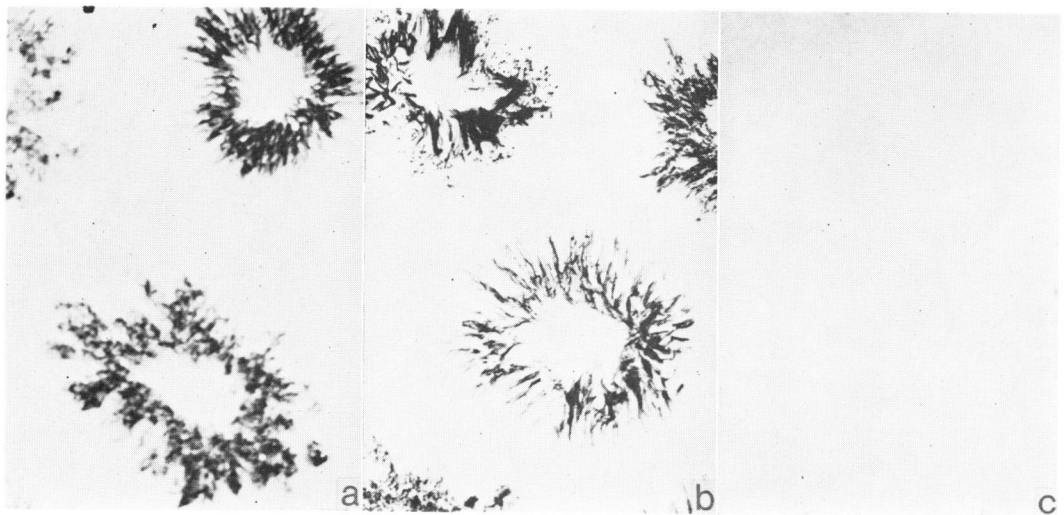


Fig. 6 a-c

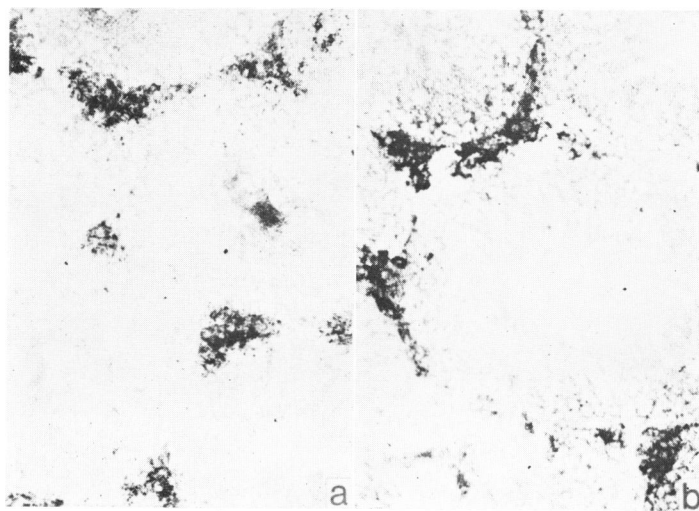


Fig. 7 a-b

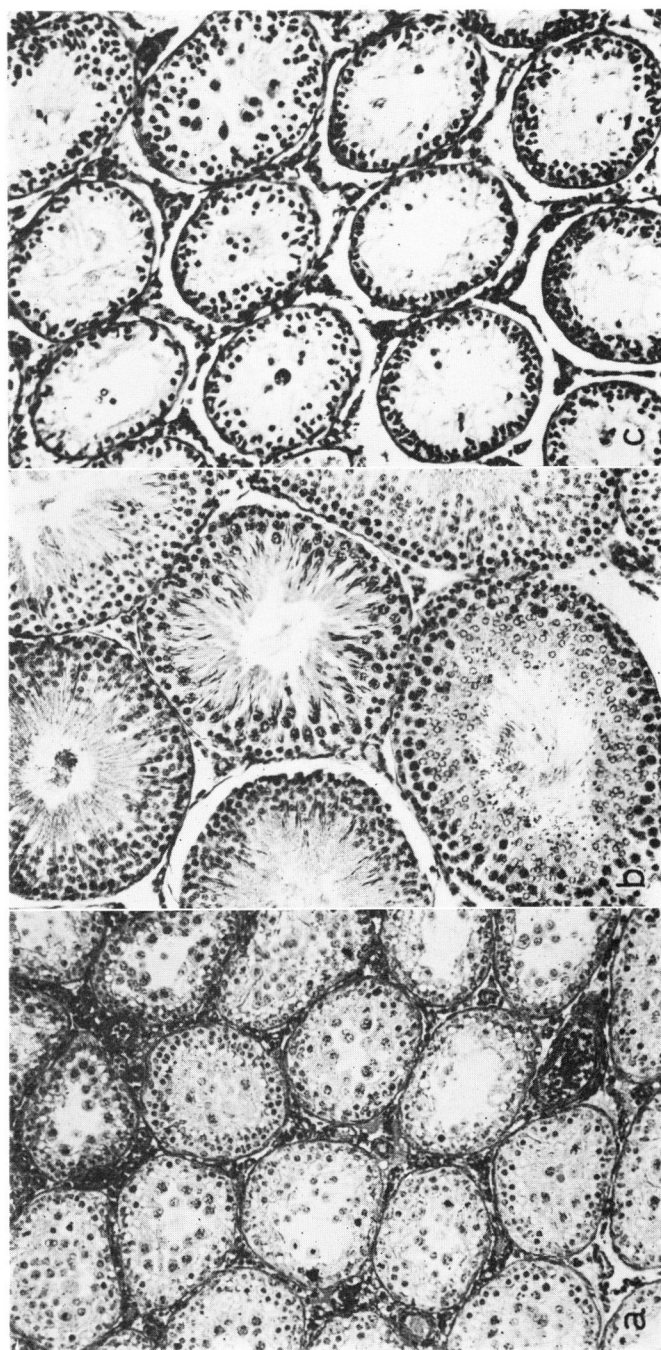


Fig. 8 a-c

用として非投与対照群の酵素のパターンと、estradiol 毎日 1 mg ずつ15週間投与した動物の酵素像を示す。同一期間 estradiol 投与による高度の酵素変化と対比するとき任意の睾丸酵素に対する gestonorone caproate の影響が欠如している状態はとりわけ印象的である。ラット睾丸において  $\alpha$ -glycero-phosphate-dehydrogenase がみられるのは成熟精子の精子細胞が存在する場合のみに限られることから<sup>11)</sup>、われわれの得た組織化学的所見により、gestonorone caproate を投与しても精子形成は大部分影響を受けないことが確認される。

作用機序を明らかにするためつぎの実験をおこなった。

1) gestonorone caproate の抗アンドロゲン作用の可能性を体重約 100 g の去勢雄ラットについて実験した。去勢後 1 週間目から本剤 1 日 10 mg を 7 日間投与した。同一期間 testosterone propionate 1 日 0.1 mg を皮下投与した。8 日目に動物を屠殺して付属性腺の重量を測定した。その結果、gestonorone caproate はまったく抗アンドロゲン作用を示さなかった。

2) gestonorone caproate のいわゆる精子形成作用を成熟下垂体摘出雄ラットで試験した。下垂体摘出日から本剤 1 日 5 mg を 21 日間皮下投与した。下垂体摘出非投与ラットを対照とした。睾丸の 1 側を摘出し、実験開始時にその重量を測定した。22 日目に動物を屠殺し、各動物における残りの睾丸の重量を測定した。二つの睾丸の重量差から特定の試験物質が下垂体摘出後の睾丸萎縮をどの程度にまで阻止できるかが明らかになる。残りの睾丸についても組織学的検索をおこなった。

結果は gestonorone caproate は下垂体摘出後の睾丸精細管の萎縮を阻止することはできなかった。このことから本剤は progesterone とは違って精子形成作用のないことが明らかである。Fig. 8 に本試験における progesterone と gestonorone caproate との作用の相異点を図示する。

3) さらに確認しなくてはならない問題として、付属性腺に対する gestonorone caproate の作用は主として末梢作用によるものか、または下垂体—視床下部に対する作用によるものかどうかという問題が残っている。この点を解明するために、Sprague-Dawley 系成熟雄ラット 55 匹の下垂体を摘出し、その日から毎日 HCG 4 単位と gestonorone caproate 30 mg を 5 週間皮下投与した。別の同一重量の雄ラット 50 匹には HCG のみを投与し、対照群とした。

下垂体を摘出し、HCG と gestonorone caproate を投与した実験群の精囊、前立腺、睾丸の重量を Fig. 9 に示し、HCG 単独処置の対照群と比較した。図からも明らかなごとく、実験群の精囊と前立腺の重量は対照群のそれに比し明らかに低い。いっぽう投与中の睾丸重量の低下はごくわずかである。

gestonorone caproate 投与 6 週後も 15 週後も、精囊と前立腺との重量が著明に低下したことは、睾丸重量が同時にごくわずかにしか低下していないという点で注目すべきことである。また組織学的変化も睾丸では認めることはできなかった。Leydig 細胞は正常

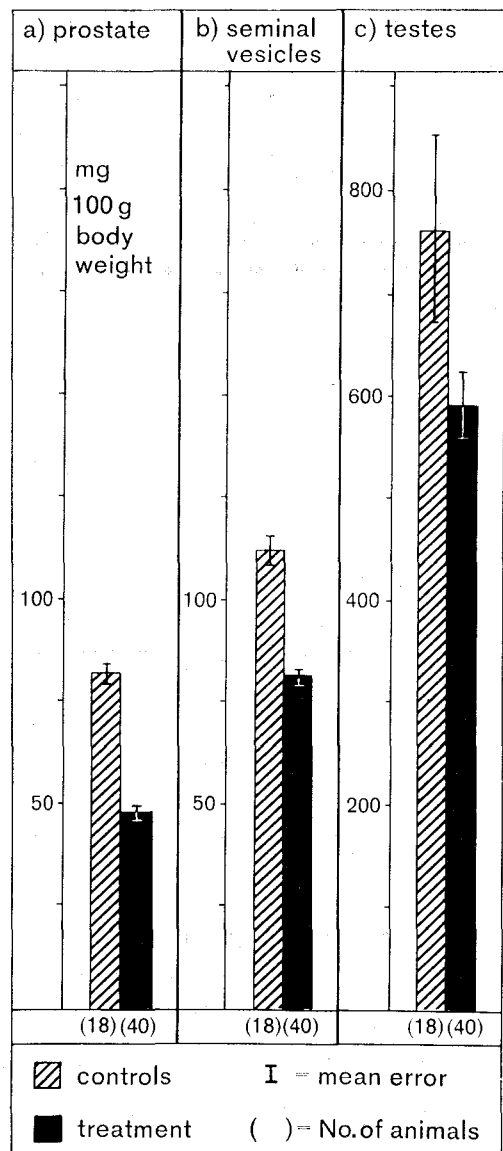


Fig. 9



で、精子形成は影響を受けなかった。辜丸は正常の場合ゴナドトロピン分泌の低下に対しては、Leydig 細胞の萎縮や精子形成上皮の退縮などの形できわめて敏感に反応する<sup>6,8,13)</sup>ことから、付属性腺の重量減少を全面的に gestonorone caproate の抗ゴナドトロピン作用によるものと説明することはできない。

プロゲステロンは辜丸内では男性ホルモン作用性の代謝物質に変化して辜丸内の精子形成を維持できることが知られていることから<sup>2,7,12)</sup>、gestonorone caproate も同様な作用を有するのではないかと考えられた。しかし試験の結果では本剤にはまったく精子形成作用もなく、またアンドロゲン標的臓器受容体における拮抗作用という形での抗アンドロゲン作用も有していないことが判明した。

別の試験では下垂体を摘出し、HCG で処置した雄ラットに gestonorone caproate を投与した。対照群として下垂体摘出後 HCG のみを投与したラットを用いた。この試験でも、中枢調節機序除去後では、実験群の前立腺と精囊の重量は対照群のそれ以下であった。しかしながらその重量低下は非摘出無傷ラットにおける試験結果と比較して軽度なものであった。

gestonorone caproate 投与中の付属性腺重量の低下が、下垂体非摘出ラットにおいてより著明であった事実から、本剤に抗ゴナドトロピン作用のあることは明白である。さらに下垂体摘出ラットにおける試験結果から、付属性腺に対する gestonorone caproate の作用は今一つの作用機序に基づいているように思われる。残念ながらわれわれはその機序についてはまだ熟知していないが、しかしそれにはゴナドトロピン抑制作用が含まれていないことは確かである(辜丸からのアンドロゲン分泌に対する直接的な抑制作用のほか、付属性腺のアンドロゲンに対する感受性の低下も考えられる)。

下垂体—視床下部組織とは無関係なこの作用により、少なくとも動物実験では、辜丸機能もしくは性欲に認むべき障害を惹起することなしに付属性腺を抑制することが可能であるという事実が生ずるものと考えられる。

以上のことから gestonorone caproate は前立腺腫の保存療法に対していくつかの可能性を提供するものである。それはエストロゲン療法またはアンドロゲン療法よりも種々の点ですぐれている一方、副作用も大部分が避けられるものである。

最後に動物実験、臨床実験において gestonorone caproate の黄体ホルモン作用を検定したさい、本剤にデボー作用が認められたことについて触れて見た

い。皮下投与の場合、本剤の効果持続期間は確実に10～14日間である<sup>9,10)</sup>。このことは本剤を前立腺腫の治療に使用することを考えると重要である。なぜなら本疾患はかなり長期間にわたる治療が必要だからである。したがって、デボー製剤に対する要望がきわめて大きいと考えられるゆえんである。

## 要 約

持続性 gestonorone caproate が成熟雄ラットにおける付属性腺、辜丸の機能、形態、酵素組織化学および性欲におよぼす影響を研究した。投与6週間および15週間における前立腺と精囊の重量は、対照群に比し約40～70%減少した。いっぽう辜丸についてはその重量、組織学的所見、組織化学的所見に変化はなかった。性欲に対する影響も見られなかった。

さらに下垂体摘出後 HCG で処置したラットについても gestonorone caproate を5週間投与したが、下垂体摘出 HCG 処置の非投与群に比し、前立腺と精囊の重量は約30%減少した。

以上の結果から gestonorone caproate は下垂体とは無関係に前立腺および精囊に直接的に作用すると考えられる。しかしこの作用の基礎となる機序については現在のところ不明である。

## Literatur

- 1) Flocks, R. H. : Med. Tms. (N. Y.) 92 : 519, 1964.
- 2) Gans, E. u. S. E. de Jongh : Acta physiol. pharmacol. neerl., 10 : 136, 1961.
- 3) Geller, J., R. Bora, Th. Roberts, H. Newman, A. Lin, and R. Silva : J. Amer. med. Ass., 193 : 121, 1965.
- 4) Lasnitzki, J. : In "Biology of the prostate and related tissues." Nat. Cancer Inst. Monogr., 12 : 381, 1963.
- 5) Lasnitzki, J. : Cancer Res., 14 : 632, 1954.
- 6) Ludwig, D. J. : Endocrinology, 46 : 453, 1950.
- 7) Masson, G. : Amer. J. med. Sci., 209 : 324, 1945.
- 8) Moore, C. R., and D. Price : zit. von Rubinstein, H. S., and A. A. Kurland. Anat. Rec., 71 : 59, 1938.
- 9) Neumann, F., M. Kramer u. G. Raspe : Arzneimittel-Forsch., 18 : 1289, 1968.
- 10) Nevinny-Stickel, J. : 8. Symp. d. dtsch.

- Ges. f. Endokrinologie, München 1961. 1942.
- 11) Schenkman, J. B., D. A. Richert, and W. W. Westerfeld : Endocrinology, **76** : 1055, 1965.
- 12) Selye, H. : Rev. canad. Biol., **1** : 577, 1942.
- 13) Yasuda, M. and D. C. Johnson : Endocrinology, **7** : 1033, 1965.
- (1970年6月29日特別掲載受付)